

95-232441/31 BASFAG 93.12.07 93DE-4341663 (95.06.08) C07D 241/52, 401/06, 403/06, 487/04	B02 *DE 4341663-A1	BADI 93.12.07 B(6-D6, 6-D8, 6-D9, 14-C1, 14-F1B, 14-F1D, 14-F1E, 14-F2B, 14-F4, 14-F7, 14-K1A, 14-L6, 14-N10, 14-S6) .9
New bi:cyclic piperazinone carboxamide, carboxylic or sulphonic ester - useful as endothelin antagonists for treating hypertension, etc.		
C95-107338 Addnl. Data: UNGER L, RASCHACK M, WERNET W, BOEHM H, RIECHERS H		

Bicyclic piperazinone derivs. of formula (I) and their salts are new.

(I)

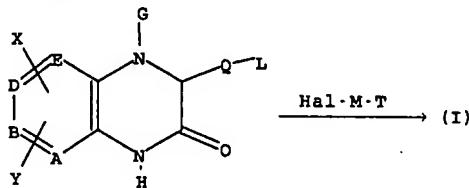
A1|1.STR,836,529,0 Two of A, B, D and E are CH and the other two G = 1-6C alkyl, (CH₂)_nG', COR₁ or SO₂R₁; n = 0-4;
G' = Ar or 3-6C cycloalkyl (opt. subst. by 1-3C alkyl);
R₁ = H or 1-6C alkyl;
M, Q = a direct bond, 1-6C n-alkylene (opt. subst. by 1-6C alkyl or Ar) or CH=CH;
Ar = phenyl (opt. mono- or disubstd. by OH, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, halogen or CF₃) or heteroaryl (opt. monosubstd. by OH, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, halogen or CF₃);
L, T = COOR₃, CONR₃R₄ or SO₂OR₃;
R₃ and R₄ = H, 1-6C alkyl, OR₅ or SR₅;
R₅ = 1-6C alkyl or Ar;
X, Y = H, 1-6C alkyl, 1-6C alkoxy or 1-6C alkylthio, phenyl or benzyl (both opt. mono- or disubstd. by OH, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, halogen or CF₃) or CONR₃R₄ or SO₂NR₃R₄.

USE
(I) are endothelin antagonists useful for treating hypertension,
| DE 4341663-A+

myocardial infarct, angina, renal disorders, cerebral vasospasm, cerebral ischaemia, subarachnoid haemorrhage, migraine, asthma, atherosclerosis, endotoxic shock, intravascular coagulation, post-angioplastic restenosis and cyclosporin side effects.

Dose is 0.5-50mg/kg orally or 0.1-10 mg/kg parenterally.

PREPARATION



EXAMPLE

A soln. of 6.18 g ethyl 1-benzyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaline-2-acetate in 50 ml DMF was added dropwise to a suspension of 1.05 g NaH (60%) in 20 ml DMF at 0°C. After 30 min.

the mixt. was treated with 12.6 g 3-indolymethyl trimethyl ammonium iodide, stirred for 3 hr. and worked up to give ethyl 1-benzyl-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-quinoline-2-acetate, m.pt. 122°C (ether/hexane). (9pp367DwgNo.0/0)

| DE 4341663-A

(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 43 41 663 A 1

(51) Int. Cl. 6:
C 07 D 241/52
C 07 D 401/06
C 07 D 403/06
C 07 D 487/04
// (C07D 401/06,
213:06,241:52) (C07D
403/06,209:08,
241:52) (C07D
487/04,241:00,
221:00) C07C 205/12,
229/02

DE 43 41 663 A 1

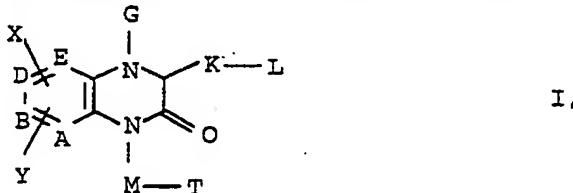
(21) Aktenzeichen: P 43 41 663.2
(22) Anmeldetag: 7. 12. 93
(23) Offenlegungstag: 8. 6. 95

(71) Anmelder:
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

(72) Erfinder:
Unger, Liliane, Dr., 67065 Ludwigshafen, DE;
Raschack, Manfred, Dr., 67256 Weisenheim, DE;
Wernet, Wolfgang, Dr., 67454 Hassloch, DE; Böhm,
Hans-Joachim, Dr., 67117 Limburgerhof, DE;
Riechers, Hartmut, Dr., 67067 Ludwigshafen, DE

(54) Anellierte 2-Oxopiperazine, ihre Herstellung und Verwendung

(57) Es werden anellierte 2-Oxopiperazine der Formel



worin A, B, D, E, G, K, L, M, T, X und Y die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Herstellung beschrieben.

Die neuen Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.

DE 43 41 663 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 04. 95 508 023/414

9/33

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue anellierte 2-Oxopiperazine, deren Herstellung und Verwendung in der Therapie.

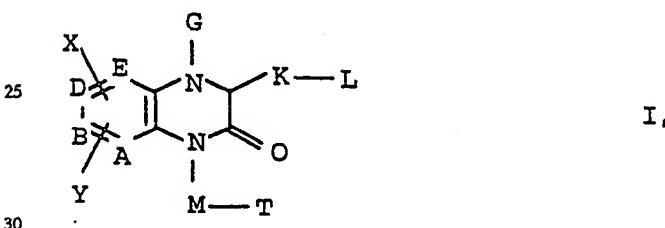
5 Endothelin ist ein aus 21 Aminosäuren aufgebautes Peptid, das von vaskulärem Endothel synthetisiert und freigesetzt wird. Endothelin existiert in drei Isoformen, ET-1, ET-2 und ET-3. Im Folgenden bezeichnet "Endothelin" oder "ET" eine oder alle Isoformen von Endothelin. Endothelin ist ein potenter Vasokonstriktor und hat einen starken Effekt auf den Gefäßtonus. Es ist bekannt, daß diese Vasokonstriktion von der Bindung von Endothelin an seinen Rezeptor verursacht wird (Nature, 332, 411–415, 1988; FEBS Letters, 231, 440–444, 1988 und Biochem. Biophys. Res. Commun., 154, 868–875, 1988).

10 Erhöhte oder abnormale Freisetzung von Endothelin verursacht eine anhaltende Gefäßkontraktion in peripheren, renalen und zerebralen Blutgefäßen, die zu Krankheiten führen kann. Wie in der Literatur berichtet, wurden erhöhte Plasmaspiegel von Endothelin gefunden bei Patienten mit Hypertonie, akutem Myokardinfarkt, pulmonärer Hypertonie, Raynaud-Syndrom, Atherosklerose und in den Atemwegen von Asthmatischen (Japan J. Hypertension, 12, 79 (1989), J. Vascular Med. Biology 2, 207 (1990), J. Am. Med. Association 264, 2868 (1990)).

15 Demnach sollten Substanzen, die spezifisch die Bindung von Endothelin an den Rezeptor inhibieren, auch die obengenannten verschiedenen physiologischen Effekte von Endothelin antagonisieren und daher wertvolle Pharmaka darstellen.

Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Oxopiperazine gute Endothelin-antagonistische Aktivität besitzen.

20 Gegenstand der Erfindung sind anellierte 2-Oxopiperazine der Formel I



worin

zwei der Substituenten A, B, D, E CH-Gruppen und die anderen zwei Substituenten CH-Gruppen oder Stickstoffatome darstellen,

35 G ein C₁–6-Alkylrest, eine am Phenylrest gegebenenfalls durch Hydroxy, C₁–4-Alkyl, C₁–4-Alkoxy, Halogen oder CF₃ mono- oder disubstituierte —(CH₂)₀–4-Phenylgruppe, eine am Arylrest gegebenenfalls durch Hydroxy, C₁–4-Alkyl, C₁–4-Alkoxy, Halogen oder CF₃ monosubstituierter —(CH₂)₀–4-Heteroarylrest, ein gegebenenfalls durch einen C₁–3-Alkylrest substituierter —(CH₂)₀–4–C₃–6-Cycloalkylrest oder einer der Reste

40 —CO—R¹ oder —SO₂—R¹

ist, mit R¹ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer C₁–6-Alkylgruppe,

45 K eine direkte Bindung zwischen Ring und L, eine —(CH₂)₁–6-Gruppe, die durch C₁–6-Alkyl, gegebenenfalls durch Hydroxy, C₁–4-Alkyl, C₁–4-Alkoxy, Halogen oder CF₃ mono- oder disubstituiertes Phenyl oder gegebenenfalls durch Hydroxy, C₁–4-Alkyl, C₁–4-Alkoxy, Halogen oder CF₃ monosubstituiertes Heteroaryl substituiert sein kann, oder eine Ethylengruppe ist,

L eine der Gruppen

50 —CO₂—R³, —CO—N(R⁴)³ oder —SO₂—OR⁵,

55 worin R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁–6-Alkyl sind, oder die Gruppen —OR⁵ oder SR⁵, worin R⁵ C₁–6-Alkyl, gegebenenfalls durch Hydroxy, C₁–4-Alkyl, C₁–4-Alkoxy, Halogen oder CF₃ mono- oder disubstituiertes Phenyl oder durch Hydroxy, C₁–4-Alkyl, C₁–4-Alkoxy, Halogen oder CF₃ monosubstituiertes Heteroaryl bedeutet, darstellt,

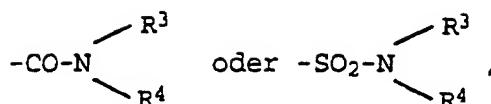
M die für K angegebenen Bedeutungen besitzt,

60 T die für L angegebenen Bedeutungen besitzt und

X und Y unabhängig voneinander Wasserstoffatome, C₁–6-Alkyl-, C₁–6-Alkoxy, C₁–6-Alkylthio- oder gegebenenfalls durch Hydroxy, C₁–4-Alkyl, C₁–4-Alkoxy, Halogen oder CF₃ mono- oder disubstituierte Phenoxy- oder Benzylgruppen

oder die Gruppen

65



5

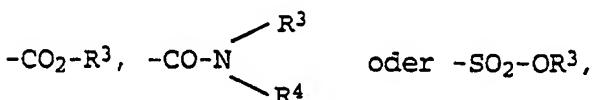
worin

R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung besitzen, darstellen,
sowie gegebenenfalls deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren oder Basen.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, in denen einer oder mehrere der Molekülbestandteile A, B, D, E, G, K, L, M, T, X bzw. Y folgende Bedeutungen besitzen: 10

A, B, D, E CH-Gruppen

G ein C_{1-6} -Alkylrest, eine am Phenylrest gegebenenfalls durch Hydroxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Chlor oder CF_3 monosubstituierte $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -Phenylgruppe, eine am Arylrest gegebenenfalls durch Hydroxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Chlor oder CF_3 monosubstituierter $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -Heteroarylrest, ein gegebenenfalls durch einen 15 C_{1-3} -Alkylrest substituierter $-(\text{CH}_2)_{0-4}$ - C_{3-6} -Cycloalkylrest oder der Rest $-\text{CO}-\text{R}^1$ ($\text{R}^1 = \text{H}, \text{C}_{1-6}$ -Alkyl), K eine direkte Bindung zwischen Ring und L, $-(\text{CH}_2)_{1-2}$ oder die Gruppe $-\text{CH}=\text{CH}-$, L die Gruppen



20

worin R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl sind, oder OR^5 bzw. SR^5 , worin R^5 einen gegebenenfalls durch Hydroxy, C_{1-4} -Alkyl, C_{1-4} -Alkoxy, Chlor oder CF_3 monosubstituierten Phenyl- oder Heteroarylrest bedeutet,

M eine direkte Bindung zwischen Ring und T oder $-(\text{CH}_2)_{1-2}$,

T eine der für L bevorzugt genannten Gruppen.

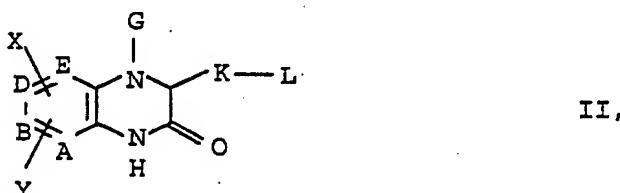
Die Verbindungen können ein oder mehrere asymmetrisch substituierte Kohlenstoffatome besitzen. Solche Verbindungen können sowohl als Racemate bezüglich der stereogenen Zentren als auch als deren Antipoden vorliegen.

Die Verbindungen werden hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel II

25

30

35



40

worin A, B, D, E, G, K, L, X und Y die angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der Formel III

45

Hal-M-T III,

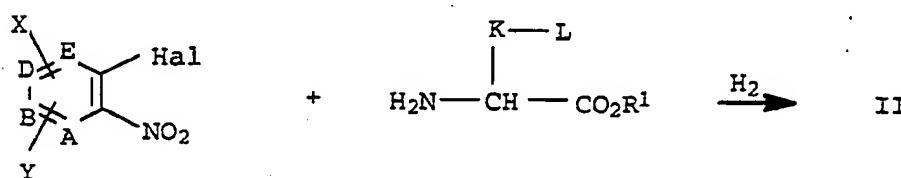
worin M und T die angegebene Bedeutung besitzen und Hal ein Halogenatom bedeutet, in Gegenwart einer Base, z. B. NaH, umsetzt.

50

Verbindungen der Formel I, in denen G $-\text{CO}-\text{R}^1$ oder $-\text{SO}_2-\text{R}^1$, worin R^1 die angegebene Bedeutung hat, lassen sich durch Umsetzen der Verbindung I (G = H) mit der Verbindung $\text{Cl}-\text{CO}-\text{R}^1$ bzw. $\text{Cl}-\text{SO}_2-\text{R}^1$ darstellen.

Das Ausgangsprodukt für diese Umsetzung erhält man nach folgendem Schema:

55



60

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bieten ein neues therapeutisches Potential für die Behandlung von Hypertonie, pulmonalem Hochdruck, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, akutem Nierenversagen, Niereninsuffizienz, zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Subarachnoidalblutungen, Migräne, Asthma, Atherosklerose, endotoxischem Schock, Endotoxin-induziertem Organversagen, intravaskulärer Koagulation, Restenose nach Angioplastie und Cyclosporin-induziertem Nierenversagen, bzw. Hypertonie.

65

Die gute Wirkung der Verbindungen lässt sich in folgenden Versuchen zeigen:

Rezeptorbindungsstudien

- 5 Für Bindungsstudien wurden klonierte humane ET_A-Rezeptorexprimierende CHO-Zellen und Meerschweinchen-Kleinhirnmembranen mit > 60% ET_B im Vergleich zu ET_A-Rezeptoren eingesetzt.

Membranpräparation

- 10 Die ET_A-Rezeptor-exprimierenden CHO-Zellen wurden in F₁₂-Medium mit 10% fötalem Kälberserum, 1% Glutamin, 100 E/ml Penicillin und 0,2% Streptomycin (Gibco BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05% trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit F₁₂-Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 × g gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 10% Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10⁷-Zellen/ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Membranen wurden bei 20 000 × g 15 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

Meerschweinchenkleinhirne wurden im Potter-Elvehjem-Homogenisator homogenisiert und durch differentielle Zentrifugation 10 min bei 1000 × g und wiederholte Zentrifugation des Überstandes 10 min bei 20 000 × g gewonnen.

- 20 **Bindungstests**

- Für den ET_A- und ET_B-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 5 mM MnCl₂, 40 µg/ml Bacitracin und 0,2% BSA) in einer Konzentration von 50 µg Protein pro 25 Testansatz suspendiert und bei 25°C mit 25 pM [¹²⁵I]-ET₁ (ET_A-Rezeptortest) oder 25 pM [¹²⁵I]-RZ₃ (ET_B-Rezeptortest) in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10⁻⁷ M ET₁ bestimmt. Nach 30 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 mit 0,2% BSA gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

30 Die Bestimmung der K_i-Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND.

Funktionelles in vitro-Testsystem für die Suche nach Endothelinrezeptor (Subtyp A)-Antagonisten

- 35 Dieses Testsystem ist ein funktioneller, auf Zellen basierender Test für Endothelinrezeptoren. Bestimmte Zellen zeigen, wenn sie mit Endothelin 1 (ET1) stimuliert werden, einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration. Dieser Anstieg kann in intakten Zellen, die mit Calcium-sensitiven Farbstoffen beladen wurden, gemessen werden.

Aus Ratten isolierte 1-Fibroblasten, bei denen ein endogener Endothelinrezeptor vom A-Subtyp nachgewiesen wurde, wurden mit dem Fluoreszenzfarbstoff Fura 2-an wie folgt beladen: Nach Trypsinierung wurden die Zellen in Puffer A (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1,5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 25 mM HEPES, 10 mM Glucose, pH 7,4) bis zu einer Dichte von 2 × 10⁶/ml resuspendiert und in 30 min bei 37°C im Dunkeln mit Fura 2-am (2 µM), Pluronics F-127 (0,04%) und DMSO (0,2%) inkubiert. Danach wurden die Zellen zweimal mit Puffer A gewaschen und zu 2 × 10⁶/ml resuspendiert.

40 Das Fluoreszenzsignal von 2 × 10⁵ Zellen pro ml bei Ex/Em 380/510 wurde bei 30°C kontinuierlich registriert. Zu den Zellen wurden die Testsubstanzen und nach einer Inkubationszeit von 3 min ET1 wurde die maximale Änderung der Fluoreszenz bestimmt. Die Antwort der Zellen auf ET1 ohne vorherige Zugabe einer Testsubstanz diente als Kontrolle und wurde gleich 100% gesetzt.

- 45 50 **Testung der ET-Antagonisten in vivo**

Männliche 250–300 g schwere SD-Ratten wurden mit Amobarbital narkotisiert, künstlich beatmet, vagotomiert und despinalisiert. Die Arteria carotis und Vena jugularis wurden kathetisiert.

In Kontrolltieren führt die intravenöse Gabe von 1 µg/kg ET1 zu einem deutlichen Blutanstieg, der über einen längeren Zeitraum anhält.

55 Den Testtieren wurde 5 min vor der ET1 Gabe die Testverbindungen i.v. injiziert (1 ml/kg). Zur Bestimmung der ET-antagonistischen Eigenschaften wurde der Blutdruckanstieg in den Testtieren mit dem in den Kontrolltieren verglichen.

- 60 **Endothelin-1 induzierter "sudden death" an Mäusen**

Das Testprinzip besteht in der Hemmung des durch Endothelin verursachten plötzlichen Herztodes der Maus, der wahrscheinlich durch Verengung der Herzkrankgefäß bedingt ist, durch Vorbehandlung mit Endothelin-Rezeptorantagonisten. Nach intravenöser Injektion von 10 nmol/kg Endothelin im Volumen von 5 ml/kg Körpergewicht kommt es innerhalb weniger Minuten zum Tod der Tiere.

65 Die letale Endothelin-1 Dosis wird jeweils an einem kleinen Tierkollektiv überprüft. Wird die Prüfsubstanz intravenös appliziert, erfolgt meist 5 min danach die im Referenzkollektiv letale Endothelin-1 Injektion. Bei anderen Applikationsarten verlängern sich die Vorgabezeiten, gegebenenfalls bis zu mehreren Stunden.

Die Überlebensrate wird dokumentiert und effektive Dosen, die 50% der Tiere 24 h oder länger gegen den Endothelin-Herztod schützen (ED 50) werden ermittelt.

Funktioneller Gefäßtest für Endothelin-Rezeptorantagonisten

An Aortensegmenten des Kaninchens wird nach einer Vorspannung von 2 g und einer Relaxationszeit von 1 h in Krebs-Henseleitlösung bei 37°C und einem pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 zunächst eine K⁺-Kontraktur ausgelöst. Nach Auswaschen wird eine Endothelin-Dosiswirkungskurve bis zum Maximum erstellt.

Potentielle Endothelin-Antagonisten werden an anderen Präparaten des gleichen Gefäßes 15 min vor Beginn der Endothelin-Dosiswirkungskurve appliziert. Die Effekte des Endothelins werden in % der K⁺-Kontraktur berechnet. Bei wirksamen Endothelin-Antagonisten kommt es zur Rechtsverschiebung der Endothelin-Dosiswirkungskurve.

Die neuen Verbindungen können saure oder basische Gruppen besitzen und daher in Form von Salzen vorliegen.

Als physiologisch verträgliche Säuren kommen zur Salzbildung insbesondere in Betracht: Salzsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Zitronensäure, Malonsäure, Salicylsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Ascorbinsäure, Äpfelsäure, Methansulfonsäure, Milchsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Amidosulfonsäure, Benzoesäure, Weinsäure.

Als Basen eignen sich beispielsweise Alkali- und Erdalkalimetallhydroxide.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 0,5 und 50 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen etwa 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z. B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließreguliermitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al.: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1991). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 90 Gew.-%.

Beispiel 1

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

a) 14,1 mmol 2-Fluornitrobenzol, 27,6 g (200 mmol) K₂CO₃, 100 ml DMF, 25 ml Wasser und 10,7 g (100 mmol) Benzylamin wurden zusammengegeben und 2 h auf 80°C erhitzt. DMF wurde abgedampft, der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen, mit Essigester extrahiert, die organische Phase über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft. Man erhielt N-Benzyl-2-nitroanilin als gelbe, kristalline Substanz, Fp. = 72°C (Ether).

b) 22 g (96 mmol) N-Benzyl-2-nitroanilin wurden in 300 ml MeOH, 30 ml Essigester und 100 ml Dichlormethan gelöst. Dazu gab man 500 mg Pt-Katalysator (5%ig auf Kohle) und setzte die Suspension einer Wasserstoffatmosphäre aus. Nach vollständiger Hydrierung wurde der Katalysator abfiltriert, das Filtrat eingedampft, mit 500 ml Ether aufgenommen, mit 1 n Natronlauge extrahiert, die organische Phase getrocknet, filtriert und eingedampft. Man erhielt N-Benzyl-benzol-1,2-diamin als dunkles Öl, das direkt in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

c) 16 g (80 mmol) N-Benzyl-benzol-1,2-diamin, 12,7 g (88 mmol) Monoethylfumarat, 400 ml Dichlormethan und eine Spatelpitze 4-Dimethylaminopyridin wurden zusammengegeben und 13,6 ml (88 mmol) Diisopropylcarbodiimid innerhalb von 5 min zugetropft. Nach 1 h wurde Dichlormethan im Vakuum abgedampft, der Rückstand in 500 ml Ether aufgenommen, der ausfallende Harnstoff abfiltriert, die Etherphase mit Zitronensäure, NaHCO₃-Lösung und NaCl-Lösung gewaschen. Die Etherphase wurde getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 3-(2-Benzylamino-phenylcarbamoyl)-acrylsäureethylester als farblose, kristalline Substanz, Fp. = 117°C (Ether).

d) 25 g (80 mmol) 3-(2-Benzylamino-phenylcarbamoyl)-acrylsäureethylester in 150 ml DMF wurden 1 h auf 140°C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde mit 800 ml H₂O aufgenommen und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Man erhielt (1-Benzyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-2-yl)-essigsäureethylester als farblose, kristalline Verbindung, Fp. = 144°C (Ether/n-Hexan).

e) 1,05 g (22 mmol) NaH (60%ig) in 20 ml DMF wurden auf 0°C gekühlt. Man tropfte 6,18 g (20 mmol) (1-Benzyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-2-yl)-essigsäureethylester, gelöst in 50 ml DMF hinzu. Nach 30 min gab man 12,6 g (40 mmol) 3-(Indolylmethyl)-trimethylammoniumjodid dazu und rührte weitere 3 h. Man neutralisierte mit Salzsäure, verdünnte mit H₂O auf 700 ml und saugte die Kristalle ab. Das erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel mit einem 4 : 1-Gemisch aus Cyclohexan und Essigester chromatographiert. Man erhielt [1-Benzyl-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-2-yl]-essigsäureethylester als farblose, kristalline Substanz, Fp. = 122°C (Ether/n-Hexan).

Beispiel 2

1,75 g (4 mmol) [1-Benzyl-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-2-yl]-essigsäureethyle-

ster (Beispiel 1) wurden in 30 ml Dioxan, 15 ml H₂O und 6 ml 1 n Natronlauge gelöst und 6 h gerührt. Anschließend wurde mit 1 n Salzsäure neutralisiert, mit H₂O verdünnt und die ausgefallenen Kristalle abgesaugt. Das Rohprodukt wurde in Ether verröhrt und die gereinigten Kristalle abgesaugt. Man erhielt [1-Benzyl-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-2-yl]-essigsäure als farblose Substanz, Fp. = 130°C (Ether/Essigester).

Beispiel 3

- a) 10,9 g (69 mmol) 3-Fluor-4-nitrophenol wurden in 50 ml DMF gelöst und mit 10,2 g (83 mmol) 2-Brompropan versetzt. Anschließend wurden 10,5 g (76 mmol) K₂CO₃ hinzugegeben und 4 h gerührt. Die Suspension wurde eingeeengt, mit Essigester versetzt, mit NaHCO₃-Lösung und NaCl-Lösung extrahiert, die organische Phase getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene 2-Fluor-4-isopropoxy-1-nitrobenzol wurde direkt in die nächste Stufe eingesetzt.
- b) 6 g (30 mmol) 2-Fluor-4-isopropoxy-1-nitrobenzol wurden in 40 ml DMF gelöst. Es wurden 8,3 g (60 mmol) K₂CO₃ und 6,5 g (30 mmol) N'-Methyl-tryptophan (Synthese beschrieben in: J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 907 – 913) zugegeben und 5 h auf 80°C erhitzt. DMF wurde abgedampft, der Rückstand in 300 ml H₂O aufgenommen, mit Essigester extrahiert, die organische Phase getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 2-(5-Isopropoxy-2-nitro-phenylamino)-3-(1-methyl-1H-indol-3yl)-propionsäure als gelbe, kristalline Verbindung, Fp. = 135°C (Essigsäure/Ether).
- c) 6,5 g (16,8 mmol) 2-(5-Isopropoxy-2-nitro-phenylamino)-3-(1-methyl-1H-indol-3yl)-propionsäure wurden in 200 ml Methanol gelöst und mit 20 ml Essigsäure und 200 mg Palladium-Katalysator (10%ig auf Kohle) versetzt. Die Suspension wurde einer Wasserstoffatmosphäre ausgesetzt. Nach vollständiger Hydrierung wurde der Katalysator abfiltriert, der Rückstand im Vakuum eingedampft, mit Ether aufgenommen, mit 1 n NaOH extrahiert, die organische Phase getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 6-Isopropoxy-3-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-3,4-dihydro-1H-chinoxalin-2-on als farbloses Öl.
- d) 400 mg (11 mmol) NaH (60%ig) wurden in 100 ml DMF bei – 5°C suspendiert. Dazu wurden 4 g (11 mmol) 6-Isopropoxy-3-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-3,4-dihydro-1H-chinoxalin-2-on, gelöst in 50 ml DMF, gegeben und 30 min gerührt. 1,91 g (11 mmol) Bromessigester wurden anschließend zugetropft und 1 h gerührt. Der Ansatz wurde mit 200 ml H₂O versetzt, mit Ether extrahiert, die Etherphase getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit einem 5 : 1-Gemisch von Cyclohexan und Essigester chromatographiert und man erhielt [6-Isopropoxy-3-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinoxalin-1-yl]-essigsäureethylester.

Beispiel 4

- Der nach Beispiel 3 erhaltene Ethylester wurde nach Standardmethoden verseift und man erhielt [6-Isopropoxy-3-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinoxalin-1-yl]-essigsäure als farblose, kristalline Substanz, Fp. = 128°C (Ether/Essigester).

Beispiel 5

- a) Analog Beispiel 1 wurde aus 2-Fluor-nitrobenzol und Asparaginsäure 2-(2-Nitro-phenylamino)-bernsteinsäure hergestellt, kristalliner, gelber Feststoff, Fp. = 155°C (Essigester).
- b) Analog Beispiel 3c wurde aus 2-(2-Nitro-phenylamino)-bernsteinsäure (3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-2-yl)-essigsäure hergestellt.
- Die Veresterung zu (3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-2-yl)-essigsäureethylester erfolgte unter literaturbekannten Standardbedingungen, Fp. = 85°C (Ether).
- c) Analog Beispiel 1e wurde aus (3-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-2-yl)-essigsäureethylester und 3-(Indolylmethyl)trimethylammoniumjodid die Substanz [4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-2-yl]-essigsäureethylester hergestellt, Fp. = 175°C.

Beispiel 6

- 1,2 g (3,5 mmol) [4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-2-yl]-essigsäure-ethylester (Beispiel 5) und 4,3 g (0,35 mmol) 4-Dimethylaminopyridin wurden in 50 ml CH₂Cl₂ gelöst. Dazu tropfte man 915 mg (4,2 mmol) Boc-carbonat, gelöst in 20 ml CH₂Cl₂, und rührte 3 h. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand an Kieselgel mit einem 9 : 1-Gemisch von Cyclohexan und Essigester chromatographiert. Man erhielt 3-(3-Ethoxycarbonylmethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinoxalin-1-ylmethyl)-indol-1-carbonsäure-tert.-butylester als farblosen, kristallinen Feststoff, Fp. = 189°C.

Beispiel 7

- 1,39 g (3 mmol) 3-(3-Ethoxycarbonylmethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinoxalin-1-ylmethyl)-indol-1-carbonsäure-tert.-butylester (Beispiel 5) und 100 mg (0,8 mmol) 4-Dimethylaminopyridin wurden in 10 ml Pyridin gelöst und mit 350 mg (4,5 mmol) Acetylchlorid versetzt. Nach 30 min wurde mit H₂O verdünnt, der ölige Niederschlag in 50 ml Essigester gelöst, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel mit einem 8 : 2-Gemisch von Cyclohexan und Essigester chromatographiert. Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe und die abschließende Hydrolyse des Ethylesters erfolgte nach literaturbekannten Standardmethoden

und man erhielt [1-Acetyl-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-2-yl]-essigsäure, Fp. = 115°C (Essigester).

Beispiel 8

a) 22,4 g (100 mmol) 4-Chlor-3-nitrobenzolsulfonsäurechlorid und 27,6 g (200 mmol) K₂CO₃ wurden in 200 ml Acetonitril gelöst und auf 0°C abgekühlt. Dazu tropfte man 8,3 g (95 mmol) Methyl-isobutylamin, gelöst in 50 ml Acetonitril, und rührte 2 h bei Raumtemperatur. Die Reaktionslösung wurde mit 500 ml Ether und 200 ml H₂O verdünnt, die Etherphase mit Zitronensäure und NaCl-Lösung extrahiert, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 4-Chlor-N-isobutyl-N-methyl-benzolsulfonamid als farblose, kristalline Verbindung.

b) Analog Beispiel 1b wurde aus 4-Chlor-N-isobutyl-N-methyl-benzolsulfonamid und 2-(Aminomethyl)-pyridin das N-Isobutyl-N-methyl-3-nitro-4-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-benzolsulfonamid als gelber, kristalliner Feststoff hergestellt, Fp. = 144°C.

c) Analog Beispiel 3c wurde aus N-Isobutyl-N-methyl-3-nitro-4-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-benzol durch katalytische Hydrierung 3-Amino-N-isobutyl-N-methyl-4-[(pyridin-2-ylmethylamino)-benzolsulfonamid als farblose, kristalline Verbindung hergestellt, Fp. = 123°C (Ether/Essigester).

d) In Analogie zu den Beispielen 1c und 1d wurde aus 3-Amino-N-isobutyl-N-methyl-4-[(pyridin-2-ylmethyl)-amino]-benzolsulfonamid und Monoethylfumarat der [6-(Isobutyl-methylsulfamoyl)-3-oxo-1-pyridin-2-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-2-yl]-essigsäureethylester als farbloses Öl hergestellt.

e) Analog Beispiel 1e wurde aus [6-(Isobutyl-methylsulfamoyl)-3-oxo-1-pyridin-2-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-2-yl]-essigsäureethylester und 3-(Indolylmethyl)-trimethylammoniumjodid der [4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-6-(isobutylmethyl-sulfamoyl)-3-oxo-1-pyridin-2-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-2-yl]-essigsäureethylester als farbloser Schaum hergestellt.

Beispiel 9

4 g (6,6 mmol) [4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-6-(isobutyl-methylsulfamoyl)-3-oxo-1-pyridin-2-ylmethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-2-yl]-essigsäureethylester (Beispiel 8) und 80 mg (0,66 mmol) 4-Dimethylaminopyridin wurden in 40 ml CH₂Cl₂ gelöst. Dazu wurden 2,9 g (13,2 mmol) Boc-carbonat, gelöst in 10 ml CH₂Cl₂, getropft und 30 min gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der ölige Rückstand an Kieselgel mit einem 7 : 3-Gemisch von Cyclohexan und Essigester chromatographiert. Man erhielt als Produkt einen farblosen Schaum.

Die Verseifung des Ethylesters erfolgte unter Standardbedingungen und man erhielt 3-[3-Carboxymethyl-7-(isobutyl-methyl-sulfamoyl)-2-oxo-4-pyridin-2-ylmethyl-3,4-dihydro-2H-chinoxalin-1-ylmethyl]-indol-1-carbonsäure-tert.-butylester als farblose, kristalline Verbindung, Fp. = 212°C (Essigester/Ether).

Beispiel 10

a) 18,5 g (100 mmol) 4-Fluor-3-nitrobenzoësäure wurden in 100 ml THF gelöst. Dazu tropfte man innerhalb von 30 min 500 ml (500 mmol) einer 1-molaren Lösung eines Boran-THF-Komplexes in THF und rührte 18 h. Man versetzte die Lösung mit 500 ml Wasser und 100 ml Ether. Die Wasserphase wurde mehrfach mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. 4-Fluor-3-nitrobenzylalkohol wurde als farbloses Öl direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

b) 32,2 g (150 mmol) Pyridinium-chlorochromat wurden in 700 ml CH₂Cl₂ als Suspension vorgelegt. Dazu tropfte man 17,1 g (100 mmol) 4-Fluor-3-nitrobenzylalkohol, gelöst in 250 ml CH₂Cl₂ und rührte 3 h bei Raumtemperatur. Man gab 300 ml Ether und 300 ml H₂O hinzu, filtrierte vom ungelösten Teil ab, extrahierte die Wasserphase mit Ether, trocknete die vereinigten organischen Phasen, filtrierte und dampfte im Vakuum ein. 4-Fluor-3-nitrobenzaldehyd wurde als farbloser, kristalliner Rückstand direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

c) 3,45 g (8 mmol) Isopropyl-triphenyl-phosphoniumbromid wurden in 20 ml THF gelöst, auf -50°C abgekühlt und mit 5,5 ml (8,8 mmol) 1,6 molarer n-Butyllithiumlösung in Hexan versetzt. Nach 30 min tropfte man 1,35 g (8 mmol) 4-Fluor-3-nitrobenzaldehyd, gelöst in 20 ml THF, hinzu, rührte 1 h bei -50°C und 1 h bei Raumtemperatur. THF wurde im Vakuum abgedampft, der Rückstand in 50 ml Wasser und 50 ml Ether aufgenommen, die Wasserphase mit Ether extrahiert und die organische Phase getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisierte aus Ether und man erhielt 1-Fluor-4-(2-methyl-propenyl)-2-nitrobenzol als farblose Kristalle, Fp. = 83°C (Ether).

d) In Analogie zu den Beispielen 1a bis 2 lässt sich aus 1-Fluor-4-(2-methyl-propenyl)-2-nitrobenzol die [Benzyl-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-6-isobutyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-2-yl]-essigsäure erhalten.

Beispiel 11

In Analogie zu den Beispielen 3b bis 3d lässt sich aus 1-Fluor-4-(2-methyl-propenyl)-2-nitrobenzol die [7-Isobutyl-3-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-2-oxo-3,4-dihydro-2H-chinoxalin-1-yl]-essigsäure darstellen.

Beispiel 12

In Analogie zu den Beispielen 5a bis 7 lässt sich aus 1-Fluor-4-(2-methyl-propenyl)-2-nitrobenzol die [1-Acetyl-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-6-isobutyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-2-yl]-essigsäure herstellen.

Beispiel 13

In Analogie zu den Beispielen 5a bis 7 wurde aus 2-Fluornitrobenzol und Glutaminsäure die 3-[1-Acetyl-4-(1H-indol-3-ylmethyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-2-yl]-propionsäure hergestellt, Fp. = 119°C.

Beispiel 14

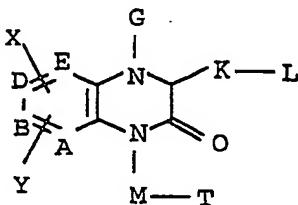
Analog Beispiel 13 läßt sich aus 1-Fluor-4-(2-methyl-propenyl)-2-nitrobenzol die 3-[1-Acetyl-4-(1H-indol-yl)-methyl]-6-isobutyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-chinoxalin-2-yl)-propionsäure herstellen.

Beispiel 15

- a) Analog Beispiel 10c wurde aus 4-Chlor-3-nitrobenzaldehyd und Phosphonoessigsäure-triethylester der 4-Chlor-3-nitrozimtsäure-ethylester als farbloses, kristallines Produkt hergestellt.
 b) In Analogie zu den Beispielen 5a bis 7 lässt sich aus 4-Chlor-3-nitro-zimtsäureethylester und Leucin die 3-[4-(1H-Indol-3-ylmethyl)-2-isobutyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin-6-yl]-propionsäure herstellen.

Patentanspruch

Anellierte 2-Oxopiperazine der Formel I



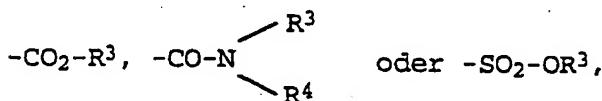
I

worin
zwei der Substituenten A, B, D, E CH-Gruppen und die anderen zwei Substituenten CH₂-Gruppen oder Stickstoffatome darstellen.

G ein C₁-6-Alkylrest, eine am Phenylrest gegebenenfalls durch Hydroxy, C₁-4-Alkyl, C₁-4-Alkoxy, Halogen oder CF₃ mono- oder disubstituierte -(CH₂)₀-4-Phenylgruppe, eine am Arylrest gegebenenfalls durch Hydroxy, C₁-4-Alkyl, C₁-4-Alkoxy, Halogen oder CF₃ monosubstituierter -(CH₂)₀-4-Heteroarylrest, eine gegebenenfalls durch einen C₁-3-Alkylrest substituierter -(CH₂)₀-4-C₃-6-Cycloalkylrest oder einer der Reste

$=\text{CO}-\text{R}^1$ oder $=\text{SO}_3-\text{R}^1$

ist, mit R¹ in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer C₁₋₆-Alkylgruppe, K eine direkte Bindung zwischen Ring und L, eine -(CH₂)₁₋₆-Gruppe, die durch C₁₋₆-Alkyl, gegebenenfalls durch Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Halogen oder CF₃ mono- oder disubstituiertes Phenyl oder gegebenenfalls durch Hydroxy, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, Halogen oder CF₃ monosubstituiertes Heteroaryl substituiert sein kann, oder eine Ethylengruppe ist, L eine der Gruppen



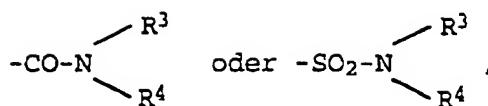
worin R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-6-Alkyl sind, oder eine der Gruppen —OR⁵ oder SR⁵, worin R⁵ C₁-6-Alkyl, gegebenenfalls durch Hydroxy, C₁-4-Alkyl, C₁-4-Alkoxy, Halogen oder CF₃ mono- oder disubstituiertes Phenyl oder durch Hydroxy, C₁-4-Alkyl, C₁-4-Alkoxy, Halogen oder CF₃ monosubstituiertes Heteroaryl bedeutet, darstellt.

M die für K angegebenen Bedeutungen besitzt,

T die für L angegebenen Bedeutungen besitzt und

X und Y unabhängig voneinander Wasserstoffatome, C₁-6-Alkyl-, C₁-6-Alkoxy, C₁-6-Alkylthio- oder gegebenenfalls durch Hydroxy, C₁-4-Alkyl, C₁-4-Alkoxy, Halogen oder CF₃ mono- oder disubstituierte Phenoxy- oder Benzylgruppen

oder die Gruppen



5

worin

R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung besitzen, darstellen,
sowie gegebenenfalls deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren oder Basen.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Le rseite -